

## EL USO DE MODELOS MATEMÁTICOS PARA ANALIZAR LA EPIDEMIOLOGIA DE LA TUBERCULOSIS.

Angel F. Capurro,

Programa de Investigación en Epidemiología - Departamento de Investigación - Universidad de Belgrano,  
Zabala 1851, 1426 Buenos Aires, Argentina

Carlos Castillo-Chavez,

Biometrics Unit- Cornell University, 435 Warren Hall, Ithaca, NY, 14853, USA y Programa de  
Investigación en Epidemiología - Departamento de Investigación - Universidad de Belgrano, Buenos Aires,  
Argentina

y

Zhilan Feng

Biometrics Unit- Cornell University- Ithaca, NY, USA

### RESUMEN

El objetivo principal de este artículo es el de presentar una breve introducción al uso de modelos matemáticos en epidemiología para aquellos investigadores no familiarizados con este tipo de herramientas. Proveemos una discusión elemental sobre el uso de modelos matemáticos en el estudio de la epidemiología de enfermedades transmisibles con énfasis en su capacidad de explicación de los patrones cualitativos de prevalencia a nivel poblacional. El caso de la dinámica de transmisión de la tuberculosis es utilizado como un ejemplo. Se describen varios estudios de la dinámica de la tuberculosis: 1) cuando la población susceptible (en riesgo) es expuesta a (o cuando la población infectada genera) cepas resistentes que resultan de la persistencia de tratamientos incompletos con antibióticos, 2) el efecto de la reactivación endógena sobre el comportamiento cualitativo de dicha dinámica y 3) el efecto de la reinfección exógena. El caso de la tuberculosis nos da un ejemplo no trivial de la utilidad explicativa de los modelos matemáticos.

### ABSTRACT

The main goal of this paper is to provide a brief introduction on the use of mathematical models in epidemiology. We focus on their use in the study of the transmission dynamics of communicable diseases particularly in their ability to explain qualitative patterns of prevalence at the population level. We use tuberculosis (TB) as an example. Three models are presented to study : 1) the case when a susceptible population is exposed to drug-resistant strains of TB, 2) the possible effect of endogenous reactivation on the qualitative dynamics of TB, and 3) the potential role of endogenous reinfections.

## **I. Introducción**

El uso de modelos matemáticos en el estudio de enfermedades transmisibles requiere el uso de descripciones simples o caricaturas que capturan aspectos epidemiológicos relevantes. Estos modelos facilitan el estudio de querellas científicas específicas, al nivel poblacional, ya sea a nivel teórico o práctico. La obtención de resultados teóricos que permiten contestar preguntas como: ¿Cuál es la edad óptima de vacunación contra el sarampión? o ¿Cuál es la proporción de niños que se deben vacunar efectivamente para disminuir (a cierto nivel) o eliminar el riesgo de que jovencitas embarazadas se infecten con rubéola? Cada tipo de pregunta requiere el desarrollo de su propio modelo, y la efectividad de este modelo matemáticos esta directamente relacionada a la calidad y simpleza del mismo.

La situación epidemiológica más simple es aún muy complicada y por consiguiente, es preciso que el investigador sea capaz de abstraer los aspectos epidemiológicos mínimos necesarios para el estudio de la pregunta en turno. El proceso de diseñar el modelo más simple es un arte que se facilita con el establecimiento de grupos de investigación multidisciplinarios. Es importante observar que aún con la disponibilidad de supercomputadoras, no es posible avanzar en la teoría epidemiológica con modelos muy detallistas, es decir, con modelos que incluyan absolutamente todo, ya que el modelo se vuelve tan complejo como la realidad misma. Además al aumentar el nivel de detalle de un modelo requiere de la introducción de parámetros, y con ellos su estudio analítico o numérico se vuelve más complejo, y su validación requiere de muchos más datos.

Enfermedades transmisibles como el sarampión, la varicela, la rubéola y las gripes tienen varios factores epidemiológicos en común (al nivel de caricatura), por ejemplo, se asocian con brotes epidémicos recurrentes, las tasas de contacto varían con la edad del individuo, y se disponen de vacunas efectivas. Además, otra vez a nivel de caricatura, se puede suponer que los síntomas asociados con este tipo de enfermedades transmisibles tiene características epidemiológicas similares; por ejemplo, períodos de latencia y de infección cortos, inmunidad permanente (con vacuna la inmunidad temporal a largo plazo), poca variabilidad genética (con excepción de las gripes), y virulencia "constante y mínima" (medida en términos de los aumentos en las tasas de mortalidad poblacional). Hay una extensa literatura relacionada con el uso de modelos matemáticos en el estudio de enfermedades transmisibles con las características epidemiológicas descriptas. Estos estudios se iniciaron masivamente en los 70's y han dado lugar a un gran número de estudios interdisciplinarios durante las últimas dos décadas (véase por ejemplo 1-13). En contraste, el desarrollo de modelos matemáticos para el estudio de la dinámica de transmisión de la tuberculosis, ha sido limitado. El número de modelos en esta área es reducido y su desarrollo y estudio no ha alcanzado una profundidad teórica comparable. (ver 14-29)

El uso de los modelos matemáticos en epidemiología es de una inmensa tradición histórica. La formulación y análisis de los primeros modelos matemáticos asociados con la dinámica de transmisión de patógenos principian con el trabajo de tres médicos : Sir Ronald Ross y sus discípulos los ingleses Kermack y McKendrick. El trabajo de estos médicos sentó los

cimientos de la teoría moderna de la propagación de enfermedades a nivel poblacional. Sir Ronald Ross desarrolló sus modelos (sistemas de ecuaciones diferenciales no lineales) con el objetivo de investigar y apoyar políticas nuevas de salud pública que incorporarán sus descubrimientos sobre el ciclo de transmisión de la malaria (descubrimientos por los que se le había otorgado el Premio Nobel de Medicina).

Los modelos matemáticos de Ross se enfocaron en preguntas asociadas con la dinámica de enfermedades transmisibles por vectores. Ross observó que sus modelos matemáticos describían bien, un proceso de contacto entre dos poblaciones (vectores y humanos) incapaces de transmitirse el parásito de la malaria entre miembros de la misma especie. Ross mencionó explícitamente que sus modelos también eran capaces de modelar directamente la dinámica de enfermedades venéreas en poblaciones heterosexuales. Los procesos de contacto introducidos por Ross en el modelaje de la dinámica de transmisión de la malaria están siendo utilizados en la actualidad para estudios de la dinámica de transmisión del HIV como enfermedad venérea o como enfermedad transmisible por la co-utilización de agujas (vectores) infectados (30).

Los trabajos de Kermack y McKendrick realizados entre 1927 y 1939 (31) tuvieron como uno de sus objetivos, el de adaptar (bajo la instigación de Ross), los modelos epidemiológicos para la dinámica de enfermedades transmitidas por vectores, a el caso de las enfermedades transmisibles entre miembros de la misma especie. Sus logros se resumen en su reconocido teorema del umbral, el cual establece las condiciones bajo las cuales una infección puede invadir a una población de susceptibles. El concepto de umbral (número reproductivo básico) es un concepto fundamental de la epidemiología y de la biología teórica. El contenido teórico de este artículo (y de muchísimos más) se basa en la utilidad y aplicabilidad de este concepto fundamental.

La organización de nuestro artículo es la siguiente: La primera sección provee una breve discusión de los aspectos epidemiológicos de importancia en la construcción de modelos matemáticos que se utilizan en el estudio de la epidemiología de las enfermedades transmisibles a nivel poblacional. La segunda sección introducirá uno de los modelos clásicos de la epidemiología teórica--el de Kermack y McKendrick. La tercera sección presenta modelos propuesto recientemente en el estudio de la dinámica de la transmisión de la tuberculosis a nivel poblacional. En el primero no hay cepas resistentes a los antibióticos, en el segundo existe tal posibilidad como un resultado natural del abandono del tratamiento con antibióticos, en el tercero se analiza el efecto de la reactivación endógena y en el cuarto se estudia el efecto de la reinfección exógena. La última sección captura nuestros pensamientos e ideas sobre la posible utilidad del uso de modelos epidemiológicos en el estudio de la epidemiología de la tuberculosis. Discutimos brevemente posibles direcciones de investigación futura y ofrecemos nuestro punto de vista sobre la importancia de los modelos matemáticos en la biología teórica.

## II. Teoría Básica

Ejemplos sobresalientes de epidemias que motivaron el desarrollo de modelos para la transmisión de enfermedades infecciosas incluyen la Gran Epidemia de la Peste en Londres (1665-1666), la epidemia de cólera en la misma ciudad (1865) y la epidemia de peste en Bombay (1906). Si bien el trabajo pionero de la epidemiología matemática/teórica es el de Ross (32) esta sección se basa en modelos más simples que permitirán la comprensión de esta aproximación teórica. Uno de los primeros modelos elaborados para tratar de explicar los rápidos cambios (incrementos y decrementos) en las tasas de enfermos durante brotes epidémicos, fue el propuesto por Kermack y McKendrick en 1927(31). Estos investigadores consideraron una población en la cual un número reducido de sus miembros padece una enfermedad infecciosa que se puede transmitir a otros miembros de la misma población. El objetivo de estos modelos es determinar la posibilidad que la infección se propague (es decir, que haya un brote epidémico) así como de estimar la proporción de la población total infectada a largo plazo (dado que la infección se establezca permanentemente). Resultados en esta dirección se pueden lograr incorporando, en la estructura de los modelos, los mecanismos de transmisión que se consideran importantes.

Se inicia la formulación del modelo dividiendo a la población en tres subclases que serán designadas con las letras,  $S$ ,  $I$  y  $R$ .  $S(t)$  denotará al número de individuos susceptibles de contraer la enfermedad al tiempo  $t$ ,  $I(t)$  al número de individuos capaces de transmitirla al tiempo  $t$ , es decir, individuos infectados e infecciosos, y  $R(t)$  representa el número de individuos que han perdido la posibilidad de ser infectados al tiempo  $t$ , ya sea por haberse recuperado con inmunidad total o porque han sido inmunizados. Aunque los factores por los cuales un individuo entra a este último compartimiento son diferentes, ellos son –en general- matemáticamente equivalentes, ya que se asume –a menudo-- que los individuos en  $R(t)$  no contribuyen a la posterior transmisión de la enfermedad. El modelo en cuestión--con unas pequeñas variantes--es el siguiente( ' denota la derivada con respecto al tiempo):

$$S' = -\beta S \frac{I}{N},$$

$$I' = \beta S \frac{I}{N} - \frac{1}{\sigma} I,$$

$$R' = \frac{1}{\sigma} I$$

Este modelo está basado en las siguientes suposiciones: (i) No hay muertes, es decir, la mortalidad durante la epidemia se considera insignificante y por lo tanto  $N(t) = (S + I + R)' = 0$ , es decir, el tamaño total de la población ( $N$ ) es constante. Esta

hipótesis es razonable para epidemias de corta duración ; (ii) La probabilidad de que un susceptible tenga un contacto con un infeccioso es  $\frac{I}{N}$ . Es decir, el proceso de contacto responsable por la dinámica de transmisión de la infección esta basado en la interacción al azar entre infecciosos y susceptibles (mezcla homogénea o uniforme) ; (iii) La tasa de remoción de individuos infectados es constante e igual a  $\frac{1}{\sigma}$  es decir, miembros infectados pasa un tiempo promedio  $\sigma$  en la clase de infecciosos, es decir,  $\sigma$  denota el período promedio de infección.

En general, se tiene que  $\beta = \beta(N)$ --la tasa de contacto efectiva por capita depende explícitamente del tamaño de la población  $N$ . Es común asumir que  $\beta(N) = p \cdot \Pi(N)$ , donde  $p$  denota la probabilidad de transmisión por contacto y donde  $\Pi(N)$  denota el número de contactos por individuo cuando la población es  $N$ . Por lo tanto  $\Pi(N) \cdot S(t)$  nos da el número de contactos promedio por unidad de tiempo de toda la población susceptible al tiempo  $t$ . Estos susceptibles tienen contactos con individuos susceptibles, infecciosos, y recuperados, pero, bajo la suposición de mezcla homogénea o uniforme, la proporción de estos contactos con los infecciosos es de  $\frac{I}{N}$ . Por lo tanto la tasa total promedio de contacto por unidad de tiempo es  $\Pi(N) \cdot S(t) \cdot \frac{I(t)}{N}$ . Sin embargo no todos los contactos producen infecciones, solo  $p$  de ellos las generan. Por consiguiente la incidencia--el número de casos nuevos de infección por unidad de tiempo--esta dado por  $B(t) = p \cdot \Pi(N) \cdot S(t) \cdot \frac{I(t)}{N}$ .

Cuando  $N$  es constante o cuando  $\beta(N) = p \cdot N$ , es decir, cuando  $\Pi(N) = N$ , la incidencia es directamente proporcional al producto de  $S(t) \cdot I(t)$ . En otras palabras, cuando la tasa de contacto por individuo crece linealmente con el número de individuos en una población o cuando la población es constante, se recupera la ley de acción de masas ( la tasa de nuevas infecciones es directamente proporcional al número total de contactos entre individuos susceptibles e infectados). Kermack y McKendrick implícitamente utilizaron la ley de acción de masas si bien en este caso no es de consecuencia ya que la población total ( $N$ ) es constante y se incorpora en el coeficiente de transmisión. La incorporación explícita o implícita de  $N$  tiene impacto en la interpretación de los parametros y en la interpretación del teorema umbral de Kermack y McKendrick en el que se demuestra la existencia de una constante adimensional llamada el número de contacto o número reproductivo básico, cuya magnitud determina si la enfermedad es abatida, es decir, el número de individuos infectados decrece monotónicamente a cero, o si se produce un brote epidémico, es decir, el número de enfermos crece a un máximo y después decrece a cero. La mayoría de los modelos epidemiológicos exhiben un fenómeno umbral de este tipo. Una de las labores del teórico es la de calcular el número reproductivo básico para determinar el efecto relativo, en la propagación y en la constancia de agentes infecciosos, de factores epidemiológicos, sociales, y demográficos. Políticas de intervención y de prevención se basan, a menudo, en el análisis del número reproductivo básico.

Como  $S + I + R$  es constante, podemos dividir cada una de las variables dependientes de nuestro modelo por el tamaño total de la población  $N$ , y obtener que  $\frac{S}{N} + \frac{I}{N} + \frac{R}{N} = 1$ .

Abusando de nuestra notación, designaremos a estas nuevas variables (proporciones)

$\frac{S}{N}$ ,  $\frac{I}{N}$  y  $\frac{R}{N}$  con los mismos símbolos  $S$ ,  $I$  y  $R$ , ya que de esta manera se tiene

que  $S + I + R = 1$ . Luego podemos substituir  $R = 1 - S - I$  en el sistema anterior y obtener un sistema de dos ecuaciones diferenciales ordinarias equivalentes al sistema tridimensional original. Las ecuaciones son:

$$\begin{aligned} S' &= -\beta \cdot S \cdot I, \\ I' &= \beta \cdot S \cdot I - \frac{1}{\sigma} \cdot I \end{aligned}$$

De aquí podemos deducir que  $S' < 0$  y por lo tanto si  $S(0) < \frac{1}{\beta \cdot \sigma}$  entonces  $I' < 0$  para toda

$t$  y la infección desaparecerá, pero si  $S(0) > \frac{1}{\beta \cdot \sigma}$  entonces  $I' > 0$  mientras  $S$  decrece hacia

el valor  $\frac{1}{\beta \cdot \sigma}$  después de lo cual  $I'$  será negativa y la infección desaparecerá pero solo

después de haber experimentado un período de crecimiento. Si ahora suponemos que un número pequeño de individuos infecciosos es introducido en una población únicamente compuesta por individuos susceptibles al tiempo  $t = 0$ , es decir

$I(0) = \varepsilon > 0, R(0) = 0, S(0) = 1 - \varepsilon \approx 1, I'(0) = \varepsilon > 0, R'(0) = 0, S'(0) = -\varepsilon \approx -1$ , entonces es posible demostrar que el número reproductivo básico  $R_0$  está dado por

$$R_0 = \beta \cdot \sigma.$$

En general  $R_0 = \beta \cdot \sigma S(0)$  donde  $S(0)$  representa el porcentaje de la población susceptible inicialmente en esta modelo re-escalado. En la literatura, donde a menudo no se trabaja con proporciones, la expresión más común para el número reproductivo básico es  $R_0 = \beta \cdot \sigma N$ .

En conclusión, si  $R_0 < 1$  la infección desaparecerá y si  $R_0 > 1$  se tendrá un brote epidémico. Este resultado es en esencia el contenido del teorema umbral de Kermack y McKendrick (31).

La condición  $R_0 > 1$  se puede interpretar en términos epidemiológicos como el requisito de que la proporción de susceptibles  $S(0)$  exceda un umbral crítico  $K_T$ , con

$$K_T = \frac{1}{\beta \cdot \sigma},$$

para que se produzca un brote epidémico. Esta interpretación depende del hecho de que la no linealidad que gobierna la dinámica de la epidemia esta dada por la ley de acción de masas (ii) y, por lo tanto, es útil en situaciones donde se conoce el tamaño de la población susceptible, donde la población total es contante, o donde el coeficiente de transmisión crece linealmente con el tamaño total de la población.

La erradicación de una infección se reduce en términos de este modelo (y de muchos otros) a la determinación de políticas que reducen el número promedio de infecciones secundarias generadas por un infeccioso típico en una población de susceptibles, es decir, políticas que reducen el número reproductivo básico  $R_0$ , por debajo de 1.

Programas de inmunización al transferir individuos de la clase susceptible  $S$ , a la clase de los removidos  $R$ , reducen  $K_T$  y por lo tanto  $R_0$ . Inmunizar a una proporción  $q$  de la población de susceptibles es equivalente a reemplazar  $N$  (en este caso  $N=I$ ) por  $N \cdot (1 - q)$  o el número reproductivo  $R_0 = \beta \cdot \sigma$  por  $R_0(q) = \beta \cdot \sigma \cdot (1 - q)$ . De  $R_0(q)$  se estima que  $q$  debe ser mayor que  $\left(1 - \frac{1}{R_0}\right)$  para que  $R_0(q) < 1$ .

### III- Modelos para la dinámica de transmisión de la tuberculosis

La tuberculosis (TB) es una infección bacteriana con un reservorio humano inmenso que incluye aproximadamente a una de cada tres personas en el mundo (33, 34). Los patrones de prevalencia de TB no son uniformes y se observa un gran nivel de heterogeneidad socioeconómica en las características de las poblaciones afectadas. La prevalencia de TB depende de niveles sociales y económicos y de escalas espaciales a nivel global, de país, y urbano. Este tipo de factores implican la necesidad de desarrollar modelos que nos permitan comprender los factores que afectan la dinámica de transmisión de TB a diferentes escalas sociales, geográficas, políticas, epidemiológicas, y socioeconómicas.

Casos documentados de TB hacen que la tuberculosis sea una de las enfermedades transmisibles en poblaciones humanas más antiguas. La mortalidad (virulencia) asociada con la tuberculosis ha sido devastadora en la historia humana. Los esfuerzos para entender su epidemiología y controlarla han sido factores motivantes en el desarrollo de la epidemiología moderna. Estudios sobre la epidemiología de TB han jugado un papel central en los avances que se observaron en bacteriología, epidemiología, y salud pública en el siglo 19 (35). Por lo tanto es sorprendente el escaso uso de modelos matemáticos en el estudio de la epidemiología de la tuberculosis al nivel poblacional.

La tuberculosis es transmitida por el *Mycobacterium tuberculosis*. Las personas infecciosas sufren tuberculosis activa y propagan esta micobacteria por micro gotas. Las personas infectadas generalmente no exhiben síntomas y pueden permanecer en estado asintomático por un período largo y variable (a lo que nos referiremos como el período latente). Se estima que solo 10% de los infectados se vuelven activos (36) y capaces de transmitir este bacilo.

Individuos en estado latente son incapaces de transmitir el bacilo y no exhiben síntomas clínicos que indique que han sido infectados por el bacilo de TB (34). Con la edad aumenta el riesgo de progresar de un estado con tuberculosis latente a otro con tuberculosis activa - reactivación del bacilo latente, infección endógena- (37, 38) , y por lo tanto es sugerido que el riesgo aumenta con la edad debido a la debilitación normal que sufre el sistema inmuno, un efecto que tal vez se potencia con la adquisición de infecciones adicionales de TB (infecciones exógenas).

*a) el modelo básico*

El modelo básico de transmisión de la tuberculosis de Castillo-Chavez y Feng (27) se divide a la población en cuatro clases: susceptibles ( $S$ ), latentes ( $E$ , infectados pero no infecciosos), infecciosos ( $I$ ) y tratados ( $T$ ).

$$S' = \Lambda - \beta \cdot c \cdot S \cdot \frac{I}{N} - \mu \cdot S,$$

$$E' = \beta \cdot c \cdot S \cdot \frac{I}{N} - (\mu + k + r_1) \cdot E + \beta' \cdot c \cdot T \cdot \frac{I}{N},$$

$$I' = k \cdot E - (\mu + d) \cdot I - r_2 \cdot I,$$

$$T' = r_1 \cdot E + r_2 \cdot I - \beta' \cdot c \cdot T \cdot \frac{I}{N} - \mu \cdot T,$$

$$N = S + E + I + T,$$

donde

$\Lambda$  es la tasa de reclutamiento de la población,

$\beta$  es la proporción promedio de individuos susceptibles infectados por contacto con un individuo infeccioso por unidad de tiempo

$\beta'$  es la proporción promedio de individuos tratados infectados por contacto con un individuo infeccioso por unidad de tiempo

$k$  es la tasa per capita de conversión de infectado a enfermo,

$c$  es la tasa de contacto per capita,

$\mu$  es la tasa de mortalidad natural per capita

$d$  es la tasa de mortalidad debida a la enfermedad per capita.

$r_1$  y  $r_2$  son la tasa de ingreso al tratamiento per capita

Castillo-Chavez y Feng demostraron que el número reproductivo básico esta dado por:

$$R_0 = \beta \cdot \frac{c}{\mu + d + r_2} \cdot \frac{k}{\mu + k + r_1}$$



donde  $\beta \cdot \frac{c}{\mu + d + r_2}$  representa el número promedio de susceptibles infectados por un infeccioso durante su período de contagio efectivo, y  $\frac{k}{\mu + k + r_1}$  representa la fracción de la población de infectados que sobrevive el período latente. Por lo tanto  $R_0$  resulta ser el número de casos nuevos de infección producidos por cada individuo infeccioso durante su período de contagio, cuando un infeccioso típico es introducido en una población de susceptibles.

El sistema poblacional tiene dos posibles equilibrios: a) cuando  $R_0 > 1$ , presentándose un equilibrio con un número de infectados distinto de cero, es decir se genera una endemia, y b) cuando  $R_0 < 1$ , el equilibrio es cuando el número de infectados, latentes y tratados es cero, es decir es un equilibrio libre de enfermedad.  $R_0$  depende inversamente de las tasas de tratamiento  $r_1$  y  $r_2$  esto muestra la importancia del tratamiento preventivo de los latentes e infecciosos para lograr que desaparezcan niveles endémicos. Por eso el seguimiento de contactos y de la búsqueda activa de casos son estrategias ampliamente utilizado en los países desarrollados (ver revisión 39). Fórmulas como la de  $R_0$  permiten la cuantificación relativa y la planeación de estrategias de control diversas basadas en la reducción de los factores epidemiológicos y sociológicos que determinan el valor  $R_0$ . Por ejemplo, teóricamente es posible predecir los niveles de intervención necesarios que permitan la extinción de TB a largo plazo con el modelo anterior. Por supuesto que estas predicciones son de primer orden, es decir, nos dan la posibilidad de estimar más o menos la magnitud de la inversión necesaria que se requiere para controlar TB. Elementos que el modelo anterior no incluyo y que pueden resultar fundamentales en la elaboración de políticas de intervención efectivas incluyen factores epidemiológicos, sociológicos, socioeconómicos, y demográficos. Por ejemplo, retardos en el diagnóstico favorecen el mantenimiento de la enfermedad pues producen una reducción en las tasa de ingreso al tratamiento, aumentando el valor de  $R_0$ . Macintyre et al. (40) encontraron que un diagnostico tardío en un oficinista, permitió que este contagiara al 24% de sus compañeros de trabajo. Ejemplos de contagios fuera del ámbito familiar como en iglesias (41) y bares (42) también estuvieron relacionados con diagnósticos tardíos. Sin embargo a pesar de que puede mejorarse la búsqueda de casos esta no sería efectiva sino se logra un aumento en el cumplimiento del tratamiento completos por los pacientes (43).

#### *b) el rol de cepas multidroga resistentes*

A pesar de que puede mejorarse la eficiencia en la búsqueda de casos, esta no sería efectiva sino se logra un aumento en el cumplimiento del tratamiento completos por los pacientes pues esto último generará un aumento de la proporción de las cepas resistentes a las drogas (39, 43, 44). Para analizar las consecuencias a nivel poblacional del no cumplimiento del tratamiento, Castillo-Chavez y Feng (27) modificaron su modelo simple, incorporando la presencia de otra cepa que es favorecida por dicho comportamiento de los pacientes. Agregaron, a las cuatro clases anteriores ( $S$ ,  $E$ ,  $I$ ,  $T$ ), las clases infectados con la cepa

resistente ( $J$ ) y latentes con la cepa resistente ( $E_2$ ) y confeccionaron el siguiente sistema de ecuaciones diferenciales:

$$S' = \Lambda - \beta_1 \cdot c \cdot S \cdot \frac{I}{N} - \beta_2 \cdot c \cdot S \cdot \frac{J}{N} - \mu \cdot S,$$

$$E_1' = \beta_1 \cdot c \cdot S \cdot \frac{I}{N} - (\mu + k_1 + r_1) \cdot E_1 + p \cdot r_2 \cdot I + \beta' \cdot c \cdot T \cdot \frac{I}{N} - \beta_2 \cdot c \cdot E_1 \cdot \frac{J}{N}$$

$$I' = k_1 \cdot E_1 - (\mu + d_1) \cdot I - r_2 \cdot I$$

$$T' = r_1 \cdot E_1 + (1 - p - q) \cdot r_2 \cdot I - \beta' \cdot c \cdot T \cdot \frac{I}{N} - \beta_2 \cdot c \cdot T \cdot \frac{J}{N} - \mu \cdot T$$

$$E_2' = q \cdot r_2 \cdot I - (\mu + k_2) \cdot E_2 + \beta_2 \cdot c \cdot (S + E_1 + T) \cdot \frac{J}{N}$$

$$J' = k_2 \cdot E_2 - (\mu + d_2) \cdot J$$

$$N = S + E_1 + I + T + E_2 + J$$

donde

$\Lambda$  es la tasa de reclutamiento de la población,

$\beta_1$  es la proporción promedio de individuos susceptibles, infectados por contacto con un individuo infeccioso con la cepa 1, por unidad de tiempo

$\beta'$  es la proporción promedio de individuos tratados, infectados por contacto con un individuo infeccioso con la cepa 1, por unidad de tiempo

$\beta_2$  es la proporción promedio de individuos susceptibles o tratados, infectados por contacto con un individuo infeccioso con la cepa droga-resistente por unidad de tiempo

$k_1$  y  $k_2$  son las tasas per capita de conversión de infectado a enfermo según estuvieran infectados con la cepa 1 o con la cepa droga-resistente

$c$  es la tasa de contacto per capita,

$\mu$  es la tasa de mortalidad natural per capita

$d_1$  y  $d_2$  es la tasa de mortalidad debida a la enfermedad per capita.

$r_1$  y  $r_2$  son las tasas de ingreso al tratamiento per capita

$p$  es la proporción de individuos infectados tratados que no completan su tratamiento que no desarrolla resistencia a drogas

$q$  es la proporción de individuos infectados tratados que no completan su tratamiento que desarrolla resistencia a drogas.

$q \cdot r_2 \cdot I$  representa la tasa a la cual los individuos desarrollan resistencia a la tuberculosis porque no completan el tratamiento contra la tuberculosis.

Se supone que la tasa de tratamiento contra la tuberculosis es muy pequeña, y, por lo tanto, es despreciable.

Los números reproductivos básicos para las dos cepas están dados por:

$$R_1 = \frac{\beta \cdot c + p \cdot r_2}{\mu + d_1 + r_2} \cdot \frac{k_1}{\mu + k_1 + r_1}$$

y

$$R_2 = \frac{\beta \cdot c}{\mu + d_2} \cdot \frac{k_2}{\mu + k_2}$$

$R_1$  y  $R_2$  pueden ser interpretadas como el número promedio de infecciones causadas, durante el período infeccioso, por un infeccioso típico contagiado con la cepa 1 y la cepa droga-resistente, respectivamente.  $R_0$  es el máximo de  $\{R_1, R_2\}$  y nuevamente da la condición umbral para el mantenimiento o no de la enfermedad en estado endémico, si  $R_0 > 1$  la enfermedad se convierte en una endemia, si  $R_0 < 1$  la infección desaparece.

Castillo-Chavez y Feng (27) analizaron el equilibrio del sistema teniendo en cuenta dos posibles situaciones: (a) cuando la resistencia no es generada por el abandono del tratamiento,  $q = 0$ , y (b) cuando la resistencia si es generada por la falta de cumplimiento del tratamiento,  $q > 0$ . En la Fig. 1 que representa el espacio  $R_1 - R_2$  se resumen los resultados. En el caso (a) pueden darse cuatro situaciones de equilibrio dependiendo de la relación entre los valores de  $R_1$  y  $R_2$ . En la zona I de la Figura 1a, el equilibrio se da en nivel cero de enfermedad. En la zona II la cepa resistente es la que logra mantenerse en un estado endémico y la otra desaparece. En la zona III existe coexistencia de las dos cepas, en la zona IV la cepa no resistente es la que resulta vencedora y la otra desaparece. En el caso (b), cuando la resistencia es generada por el no cumplimiento del tratamiento la zona IV desaparece (Figura 1b), tenemos 3 equilibrios posibles: 1) no enfermedad, 2) endémica sólo con la cepa resistente y 3) endemia en la cual las dos cepas coexisten.

La existencia de cepas resistentes fue reconocida en 1946, casi inmediatamente después de la introducción de la estreptomycin (45). Obviamente la resistencia a drogas ocurre por mutaciones y las drogas son sólo agentes de selección que permiten que las cepas resistentes se mantengan en la población. Como los sitios de resistencia a las drogas no están ligados en el cromosoma, la probabilidad de que ocurran mutaciones espontáneas a más de una droga es bastante difícil (46). Pacientes con resistencia a una sola droga pueden ser tratados con dos o más antibióticos. Sin embargo las drogas utilizadas resultan ineficaces para el tratamiento de las cepas multidroga. Las cepas droga-resistentes son comunes en los países en desarrollo pero eran poco frecuentes en los países desarrollados hasta fines de los años '80 (47). Varias microepidemias ocurridas en los E.E.U.U. y en otros países desarrollados fueron favorecidas posiblemente por la presencia de pacientes con infección de HIV (ver revisiones 46,47). Existe una importante controversia acerca de la patogenicidad de las cepas resistentes. En cobayos se encontró que las cepas resistentes a la isoniazida presentaban una reducida virulencia comparada con la de cepas no resistentes, pero no mostraban dicha disminución de la virulencia en ratones (47, 48). En humanos Liebknecht

(49) mostró que niños expuestos a cepas resistentes a la isoniazida presentaban una tasa de infección del 4,5% mientras que los expuestos a cepas no resistentes la tasa de infección era del 11%. Datos epidemiológicos suportan esta observación ya que la tasa de infectividad de cepas isoniazida-resistentes fue de 1.33 durante 100 meses de exposición de 57 contactos, contra una tasa de 5.94 durante el mismo período de tiempo de 77 contactos de pacientes con tuberculosis activa que estaban infectados con cepas no resistentes (50). Sin embargo los microepidemias que surgieron en los últimos años en E.E.U.U. estarían mostrando que estas cepas resistentes no son menos patógenas (46, 47).

Los resultados del análisis realizado por Castillo-Chavez y Feng (27) muestran que la coexistencia de ambas cepas es posible, aunque rara, sin la presencia de los antibióticos como agente de selección (modelo con  $q=0$ ) que representaría la epidemiología de la infección primaria (personas que adquieren cepas resistentes solo por contagio de otro paciente con la misma cepa). El análisis del modelo al incorporar la resistencia a drogas adquirada por el efecto del no cumplimiento del tratamiento ( $q>0$ ) nos muestra la cepa resistente coexistiendo con la cepa natural. Las cepas droga resistentes son consideradas de baja patogenicidad (46) y por lo tanto van tener bajos valores de la tasa de mortalidad debida a la enfermedad per capita ( $d$ ) y de la tasa per capita de conversión de infectado a enfermo ( $k$ ), por lo tanto sus números reproductivos podrían ser altos. Sin embargo la ausencia de cepas resistentes dominantes en la población sugiere que les es más difícil de sobrevivir. Es importante notar que la utilización de antibióticos hace que efectivamente las cepas naturales sean poco virulentas, es decir, que ellas causan relativamente poca mortalidad debido a la accesibilidad al tratamiento. Las cepas multidroga resistentes causan tasas de mortalidad más altas que la causada por cepas naturales (tomando en consideración el uso de antibióticos) y en este sentido se les puede también considerar como cepas con un alta tasa de mortalidad ( $d$ ) y, por lo tanto, con un número reproductivo básico bajo. El hecho es que mutaciones debido al uso de antibióticos aumenta la posibilidad de coexistencia entre cepas no resistentes y cepas multidroga resistentes (Figura 2b, región IV).

### *c) El rol de la reactivación endógena*

El riesgo anual de desarrollar tuberculosis en individuos infectados previamente con *M. tuberculosis* después de haber pasado el período inicial de alto riesgo subsiguiente a la infección, cambia con la edad. T.Daniel (com. pres.), en una revisión reciente, ha encontrado que dicho riesgo es: 1) para el grupo en edad pediátrica a) de 1 a 6 años de 0.001648 y b) 7-12 años de 0.000770 (51); y 2) para adultos a) de 15 a 34 años de 0.0008-0.0009 y b) de mas de 55 años de alrededor de 0.0010 (52).

Los factores que influncian el tiempo y la posibilidad de que un infectado pase a un estado de tuberculosis activa deben de estar relacionados con el estado del sistema inmune del individuo. Sin embargo los mecanismos inmunológicos de protección contra la tuberculosis todavía permanecen poco claros. Se sabe que el proceso de inmunidad celular es benéfico para la control de la tuberculosis, pero, sin embargo, el efecto de la hipersensibilidad retardada es perjudicial (53). Existe diferencia entre individuos en relación al balance entre estos dos procesos y, hasta es posible que estuviera genéticamente determinado (53, 54).

Los fagocitos mononucleares (FM) son los responsables de matar o inhibir la patogenicidad de las micobacterias, mientras que las células T son responsables de inducir la protección contra ellas. Sin embargo los FM son las células que las micobacterias preferentemente invaden, y donde se reproducen, mientras las células T también ayudan a la sobrevivencia del patógeno. Por lo tanto, la resistencia adquirida contra la tuberculosis se basa en una interacción coordinada entre las células T y las FM. Cualquier falta de balance del sistema inmune puede promover la reactivación de la enfermedad (55).

Dicha reactivación puede deberse a los efectos de enfermedades o medicamentos que reduzcan la inmunidad celular. Dutt y Stead (56) puntualizaron los principales factores que pueden reactivar la enfermedad en la vejez. Estos son: diabetes, mala nutrición, terapias prolongadas con corticosteroides, abuso de alcohol, el hábito de fumar, y la declinación de la inmunidad mediada por células. También es conocida la reactivación de la tuberculosis latente entre los infectados con HIV (57), en personas con transplantes reciente (58), en diabéticos (59-63) y en áreas muy pobres de grandes ciudades. En el Bronx en New York City se estima que 62% de la incidencia se debe a casos de reactivación de tuberculosis latente (64).

Hay evidencia también de un posible control genético de la progresión de la enfermedad, tanto a partir de información epidemiológica (65) como a partir de estudios de laboratorios en ratas (se postula la existencia del gen BCG que actúa a nivel de los macrófagos, permitiendo la resistencia a la infección, 55, 66, 67). Por lo tanto no es simple suponer como será la distribución en la población infectada del tiempo que les tomará a cada individuo desarrollar la enfermedad activa. Castillo-Chavez et al. (28) han desarrollado un modelo que analiza los efectos de períodos de latencia variables sobre la dinámica de la tuberculosis. El modelo es una modificación del modelo básico anterior donde solo se incorpora un periodo variable de latencia para los individuos infectados con TB. Se supone que una función  $p(s)$  representa la proporción de aquellos individuos que habiendo sido expuestos e infectados de TB al tiempo  $t=0$  y que están vivos e infectados al tiempo  $t = s$ . Se supone que

$$p(s) \geq 0, p'(s) \leq 0, p(0) = 1,$$

y

$$\int_0^{\infty} p(s) ds < \infty.$$

Entonces el número de individuos expuestos durante  $[0, t]$  y que están todavía en la clase E al tiempo  $t$ , esta dado por:

$$\int_0^t \beta \cdot c \cdot [S(s) + \sigma \cdot T(s)] \cdot \frac{I(s)}{N(s)} \cdot p(t-s) \cdot e^{-\mu(t-s)} ds$$

Notar que  $-p'(\tau)$  es la tasa de remoción de individuos de la clase E a la clase I,  $\tau$  unidades de tiempo después de la exposición, por lo tanto el número de individuos que se convierten en infecciosos desde el tiempo 0 al  $t$  y que permanecen vivos y en la clase I es:

$$\int_0^t \int_0^\tau \beta \cdot c \cdot [S(s) + \sigma \cdot T(s)] \cdot \frac{I(s)}{N(s)} \cdot p(t-s) \cdot e^{-\mu \cdot (t-s)} \cdot [p(\tau-s) \cdot e^{-(\mu+r+d)(t-\tau)}] ds d\tau.$$

El modelo general toma la siguiente forma:

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} S &= \Lambda - \beta \cdot c \cdot S \cdot \frac{I}{N} - \mu \cdot S \\ E(t) &= E_0(t) + \int_0^t \beta \cdot c \cdot [S(s) + \sigma \cdot T(s)] \cdot \frac{I(s)}{N(s)} \cdot p(t-s) \cdot e^{-\mu \cdot (t-s)} ds \\ I(t) &= \int_0^t \int_0^\tau \beta \cdot c \cdot [S(s) + \sigma \cdot T(s)] \cdot \frac{I(s)}{N(s)} \cdot p(t-s) \cdot e^{-\mu \cdot (t-s)} [p(\tau-s) \cdot e^{-(\mu+r+d)(t-\tau)}] ds d\tau + \\ &\quad + I_0 \cdot e^{-(\mu+r+d) \cdot t} + I_0(t) \\ \frac{d}{dt} T &= r \cdot I - \sigma \cdot \beta \cdot c \cdot T \cdot \frac{I}{N} - \mu \cdot T \end{aligned}$$

Donde

- $\Lambda$  es la tasa de reclutamiento de la población,
- $\beta$  es la proporción promedio de individuos susceptibles o tratados, infectados por contacto con un individuo infeccioso por unidad de tiempo
- $c$  es la tasa de contacto per capita,
- $\mu$  es la tasa de mortalidad natural per capita
- $d$  es la tasa de mortalidad debida a la enfermedad per capita.
- $r$  es la tasa de ingreso al tratamiento per capita
- $E_0(t)$  representa a aquellos individuos que estaban en la clase E al tiempo  $t = 0$  y están todavía en esa clase
- $I_0(t)$  representa a aquellos individuos que estaban inicialmente en la clase E y que pasaron a la clase I y que están todavía vivos al tiempo  $t$
- $(I_0 \cdot e^{-(\mu+r+d) \cdot t})$  con  $I_0 = I(0)$ , representan a aquellos que son infecciosos al tiempo 0 y están todavía vivos y en la clase I.

Castillo-Chavez et al. (28) calcularon el valor de  $R_0$  para dicho sistema el cual esta dado por:

$$R_0 = \left( \beta \cdot \frac{c}{\mu + d + r} \cdot \left( 1 - \mu \cdot \int_0^{\infty} p(s) \cdot e^{-(\mu s)} ds \right) \right)$$

El análisis del sistema mostró que para  $R_0 < 1$  la enfermedad desaparece y que para  $R_0 > 1$  se presenta un equilibrio endémico que depende fuertemente de la distribución de retardos. Otro modelo de ecuaciones diferenciales ha sido desarrollado recientemente (24). Este divide al grupo de latentes en dos grupos distintos: 1) aquellos que desarrollan la enfermedad rápidamente, después de la infección primaria y, 2) aquellos en los cuales la enfermedad reaparece lentamente a consecuencia de reactivación endógena. Este modelo está implícitamente descrito en el anterior, excepto que la separación en dos categorías explícitas en lugar de un número variable como en nuestro modelo logra que se visualice de una manera simple el rol de la heterogeneidad en la distribución de períodos latentes en la dinámica de propagación de TB. Naturalmente, en el trabajo con dos clases también se encontró el mismo comportamiento cualitativo al obtenido por Castillo-Chavez et al. (28), es decir,  $R_0 > 1$  produce una endemia, mientras que cuando  $R_0 < 1$  la enfermedad desaparece. Este tipo de comportamiento de la dinámica de una epidemia con gran períodos de infección o incubación fue encontrado también por Castillo-Chavez et al. (68-70) en su estudio de los efectos de largos períodos de incubación en la dinámica de SIDA. Si bien el comportamiento cualitativo de la epidemia no cambia la incorporación de un retardo variable nos permite obtener un  $R_0$  que depende de la distribución de esos retardos y de esta manera se puede entender mejor el rol de los diferentes parámetros en la dinámica, erradicación o mantenimiento de la enfermedad.

#### *d) El rol de la reinfección exógena*

El debate acerca de la importancia epidemiológica de la reinfección exógena, aún no ha concluido. Dicho tipo de infección fue confirmada tanto para pacientes inmunocompetentes (71-73) como para inmunosuprimidos (74, 75). Sutherland et al. (76, 77) compararon la importancia epidemiológica relativa de dicho tipo de infección comparada con la infección primaria y con la reactivación endógena. Estos investigadores concluyen que la reinfección exógena no puede ser excluida cuando se analiza la dinámica de la tuberculosis a nivel poblacional. Sin embargo, Blower et al. (24) la ignoraron explícitamente al desarrollar su modelo de transmisión de la tuberculosis porque consideraron que solo ocurre en áreas de alta incidencia o entre individuos inmucomprometidos. Nos parece claro que el ignorar la reinfección exógena no sería apropiado para países en desarrollo donde las tasas de incidencia son altas (> de 100 cada 100,000), particularmente en Africa, donde la seroprevalencia con HIV también es alta (78). Es importante considerar que la dinámica de la tuberculosis en los países desarrollados también podría ser afectada por dicha reinfección. En las áreas más pobres de las grandes ciudades las tasas de incidencia pueden ser muy altas, por ejemplo en el Central Harlem (en New York City -EEUU) la incidencia de tuberculosis es de 160 individuos de cada 100.000, coincidiendo con una alta tasa de seroprevalencia de HIV y una alta concentración de inmigrantes de países con alta incidencia de tuberculosis. Estos factores nos obligan a concluir que el rol de la reinfección exógena deba ser tomado en cuenta en el desarrollo de modelos poblacionales de la dinámica de TB en países desarrollados y en desarrollo.

Castillo-Chavez et al. (29) desarrollaron un modelo para evaluar las consecuencias de dicha reinfección a nivel poblacional. El modelo tiene la siguiente forma:

$$S' = \Lambda - \beta \cdot c \cdot S \cdot \frac{I}{N} - \mu \cdot S$$

$$E' = \beta \cdot c \cdot S \cdot \frac{I}{N} - p \cdot \beta \cdot c \cdot E \cdot \frac{I}{N} - (\mu + k) \cdot E + \sigma \cdot \beta \cdot c \cdot T \cdot \frac{I}{N}$$

$$I' = p \cdot \beta \cdot c \cdot E \cdot \frac{I}{N} + k \cdot E - (\mu + r + d) \cdot I$$

$$T' = r \cdot T - \sigma \cdot \beta \cdot c \cdot T \cdot \frac{I}{N} - \mu \cdot T$$

$$N = S + E + I + T$$

En este sistema de ecuaciones el término  $\left( p \cdot \beta \cdot c \cdot E \cdot \frac{I}{N} \right)$  representa la tasa de reinfección exógena. Cuando  $p = 0$ , el sistema se reduce al modelo básico (sección III a). El número reproductivo básico es :

$$R_0 = \frac{\beta \cdot c}{\mu + r + d} \cdot \frac{k}{\mu + k}$$

donde  $\frac{\beta \cdot c}{\mu + r + d}$  representa el número promedio de susceptibles infectados por un infeccioso, durante su período de contagio, y,  $\frac{k}{\mu + k}$  representa la fracción de la población que sobrevive el período latente ( $D_E$ ) Por lo tanto  $R_0$  denota el número total de casos infecciosos secundarios producidos por un individuo infeccioso durante su período infeccioso.

Es importante destacar que el  $R_0$  no depende del parámetro  $p$ , y es, esencialmente el mismo que para el modelo sin reinfección. Con  $R_0 > 1$  el comportamiento cualitativo del sistema nos muestra que existe un punto de equilibrio endémico, asintóticamente estable, distinto de cero. Sin embargo Castillo-Chavez et al (29) han demostrado que hay una región de valores de  $p$ , donde el sistema cuando  $R_0 < 1$  puede sostener múltiples equilibrios endémicos. Esencialmente ellos han mostrado que para todo  $p > p_0$  existen puntos de equilibrio positivos (endemias) cuando  $R_p < R_0 < 1$ , donde:



$$p_0 = \frac{k}{\mu} \cdot \frac{1+k}{\mu+r}$$

$$R_p = \frac{1}{p} \cdot \left( D_E \cdot (1+p-Q) + 2 \cdot \sqrt{D_E \cdot Q \cdot (p - p \cdot D_E - D_E)} \right)$$

donde

$$Q = \frac{k}{\mu+r}$$

Los resultados de este modelo muestran que existen equilibrios endémicos aún cuando  $R_0 < 1$ . Esto explicaría como el ingreso de individuos infecciosos a una población puede provocar un pico epidémico que se estabilizaría en un nivel endémico que no hubiera sido posible con los mismos parámetros si no existiese la reinfección exógena. Inmigrantes de países con altas tasas de incidencia que se establecen en las áreas pobres de las grandes ciudades, podrían provocar la aparición de brotes epidémicos que finalmente se establecerían como endémias. Esto a su vez podría ser favorecido por la malnutrición o problemas derivados con el abuso de alcohol y/o drogas que generalmente están asociados a dichas áreas marginales de las grandes ciudades.

## Conclusiones

Hemos presentado una introducción a los modelos epidemiológicos básicos y una colección reciente de modelos simples que han permitido analizar la dinámica de la tuberculosis a nivel poblacional. Con estos modelos hemos introducido conceptos básicos como los del número reproductivo básico. Hemos ilustrado la importancia en el cumplimiento del tratamiento con antibióticos, ya que la persistencia de cepas resistentes coexistiendo con cepas normales es más probable cuando las primeras son favorecidas por el no cumplimiento del tratamiento. Hemos observado que un periodo de latencia variable no altera el comportamiento cualitativo de una epidemia de Tuberculosis pero si los valores de equilibrio (endemia) del mismo. También hemos mostrado la potencial importancia de la reinfección exógena, la cual permite la existencia de equilibrios endémicos aún cuando el número reproductivo  $R_0$  sea menor que 1.

Estos modelo aquí presentados podrían ser la base para desarrollar modelos más complejos que permitan:

- 1) evaluar los efectos de la vacunación con BCG y de la nuevas vacunas que pueden desarrollarse,
- 2) comparar diferentes estrategias para combatir a la tuberculosis: vacunación masiva, búsqueda activa de casos, reducción de los retardos en la consulta o en la confirmación del diagnóstico,
- 3) evaluar las consecuencias de la epidemia de HIV sobre la dinámica de la tuberculosis,

- 4) evaluar el rol de los medios de transporte y de los lugares públicos y laborales en la dispersión de la enfermedad (infecciones exógenas),
- 5) evaluar las consecuencias de la llegada a una comunidad de individuos provenientes de comunidades con tasas de incidencia de la enfermedad mayores (infecciones exógenas).

#### **Agradecimientos**

Parte de la investigación fue realizada con el apoyo financiero parcial provisto por : 1) subsidio NSF DEB-925370 (Presidential Faculty fellowship Award) otorgada a Carlos Castillo Chavez,.

Figura 1

- a. Diagrama de bifurcación para el modelo con cepas droga resistentes en el caso en que  $q=0$ . Hay 4 regiones I, II, III, IV en el espacio  $R1-R2$ . En la región I el equilibrio se da en el nivel cero de enfermedad. En la zona II la cepa resistente es la que logra mantenerse en un estado endémico y la otra desaparece. En la zona III existe coexistencia de las dos cepas, en la zona IV la cepa no resistente es la que resulta vencedora y la otra desaparece.
- b. Diagrama de bifurcación para el modelo con cepas droga resistentes en el caso en que  $q>0$ . Hay 3 regiones I, II y III en el espacio  $R1-R2$ . tenemos 3 equilibrios posibles: 1) no hay enfermedad, 2) estado endémica sólo con la cepa resistente y 3) endémia en la cual las dos cepas coexisten.

## Bibliografia

- (1) Hethcote, H. W. : Qualitative analysis for communicable disease models. *Math. Biosci.* 28: 335-356 (1976)
- (2) Dietz, K.: Epidemiologic interference of virus populations. *J. Math. Biol.* 8: 291-300 (1979)
- (3) Hethcote, H. W., Stech, H. W., van den Driessche, P.: Periodicity and stability in epidemic models: a survey. En: Busenberg, S., Cooke, K. L. (Eds) *Differential equations and applications in ecology, epidemics and population problems*, pp. 65-82 New York: Academic Press (1981)
- (4) Anderson, R. M.: *Population dynamics of infectious disease*. London-New York: Chapman and Hall (1982)
- (5) Anderson, R. M., May, R. M.: *Population biology of infectious diseases*. Springer-Verlag Berlin- Heidelberg- New York: (1982)
- (6) Schenzle, D.: An age-structured model of pre- and post- vaccination measles transmission. *IMA J. Math Appl. Med. Biol.* 1: 169-191 (1984)
- (7) Dietz, K., Schenzle, D.: Proportionate mixing models for age-dependent infection transmission. *J. Math. Biol.* 22: 117-120 (1985)
- (8) Hethcote, H. W., Van Ark, J. W.: Epidemiological models for heterogeneous populations: proportionate mixing, parameter estimation and immunization programs. *Math. Biosci.* 84: 85-118 (1987)
- (9) Castillo-Chavez, C., Hethcote, H.W. Andreason, V. Levin, S. A., Liu, W.: Cross-immunity in the dynamics of homogeneous and heterogeneous populations. En: Gross, L., Hallam, T. G., Levin, S.A. (Eds): *Mathematical Ecology*. Proceedings, Autumn Course Research Seminars, Trieste 1986, pp.303-316. Singapore: World Scientific Publ. Co. (1988).
- (10) Castillo-Chavez, C., Hethcote, H. W., Andreason, V. Levin, S. A., Liu, W.: Epidemiological models with age structure, proportionate mixing, and cross-immunity. *J. Math. Biol.* 27: 233-258 (1989)
- (11) Anderson, R. M., May, R. M.: *Infectious Diseases of Humans*. Oxford- New York-Tokyo: Oxford University Press (1991)
- (12) Feng, Z., Thieme, R. H.: Recurrent outbreaks of childhood disease revisited: the impact of isolation. *Math. Biosci.* 128: 93-130 (1995)

- (13) Haderler, K. P., Castillo-Chavez, C.: A core group model for disease. *Math. Biosci.* 128: 41-55 (1995)
- (14) Waaler, H. T, Piot, M. A.: Use of an epidemiological model for estimating the effectiveness of tuberculosis control measures. *Bull. World Health Org.* 43: 1-16 (1970)
- (15) Brogger, S: Systems Analysis in Tuberculosis Control: A model. *Am. Rev. Respir. Dis.* 95: 419- 434 (1967)
- (16) ReVelle, C. S.: *The economics allocation of tuberculosis control activities in developing nations*. Ph.D. Thesis, Cornell University, Ithaca, NY (1967)
- (17) ReVelle, C. S., Lynn, R. W., Feldemann, F.: Mathematical models for the economic allocation of tuberculosis control activities in developing nations. *Am. Rev. Respir. Dis.* 96: 893-909 (1967)
- (18) Waaler, H. T., Geser, A., Andersen, S.: The use of mathematical models in the study of the epidemiology of tuberculosis. *Am. J. Publ. Health* 52: 1002-1013 (1962)
- (19) Azuma, Y.: A simple simulation model of tuberculosis epidemiology for use without large-scale computers. *Bull. World Health. Organ.* 52: 313-332 (1975)
- (20) Schulzer, M. J., Enarson, D. A., Grybowski, S.: An estimate of the future size of the tuberculosis problem in sub-Saharan Africa resulting from HIV infection. *Tubercle and Lung Diseases* 73: 52-58 (1992)
- (21) Bermejo, A., Veecken, H., Berra, A.: Tuberculosis Incidence in Developing Countries with high prevalence of HIV infection. *AIDS* 6: 1203-1206 (1992)
- (22) Schulzer, M., Radhamani, M. P., Grybowski, S., Mak, E., Fitzgerald, J. M.: A Mathematical Model for the Prediction of the Impact of HIV Infection on Tuberculosis. *Int. J. Epidemiol.* 23: 400-407 (1994)
- (23) Blower, S.M. (Ed): Abstract from Mathematical Modeling of Tuberculosis (1995)
- (24) Blower, S. M., McLean , A. R., Porco, T. C., Small, P. M., Hopwell, P. C., Sanchez, M. A., Moss, A. R.: The intrinsic transmission dynamics of tuberculosis epidemics. *Nature Medicine* 1(8): 815-821 (1995)
- (25) Blower, S. M., Small, P. M., Hopwell, P. C.: Control strategies for tuberculosis epidemics : new models for old problems. *Science* 273 : 497-500 (1996)
- (26) Castillo-Chavez, C, Feng, Z.: Mathematical Models for the Disease Dynamics of Tuberculosis. Submitted to *Proceedings of the Fourth International Conference on Mathematical Population Dynamics* (1996)

- (27) Castillo-Chavez, C, Feng, Z.: Treat or not to treat: The Case of Tuberculosis. *J. Math. Biol.* (in press) (1996)
- (28) Castillo-Chavez, C., Feng, Z., Capurro, A.F.: A Distributed Delay Model for Tuberculosis (manuscript) (1996)
- (29) Castillo-Chavez, C., Feng, Z., Capurro, A.F.: A TB Model with Exogenous Reinfection (manuscript) (1996)
- (30) Castillo-Chavez, C. (Ed) : *Mathematical and Statistical Approaches to AIDS Epidemiology*. Lectures Notes in Biomathematics 83, Springer-Verlag (1989)
- (31) Kermack , W. O., McKendrick, A.G.: Contributions to the mathematical theory of epidemics (Part I) *Proc. Roy. Soc., A*, 115: 700-21 (1927), (Part II) *Proc. Roy. Soc., A*, 138: 55-83 (1932), (Part III) *Proc. Roy. Soc., A*, 141: 94-122 (1933), (Part IV) *J. Hyg. Camb.*, 37: 172-87 (1937), (Part V) ) *J. Hyg. Camb.*, 39: 271-88 (1939)
- (32) Ross, R.: *The Prevention of Malaria* (2nd edn). Murray, London (1911)
- (33) Bloom, B. R.: *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control*. Washigtonm D.C. (1994)
- (34) Miller, B.: Preventive Therapy for Tuberculosis. *Medical Clinics of North America* 77: 1263-1275 (1993)
- (35) Reichman, L. B., Hershfield, E. S. (Eds.): *Tuberculosis. A Comprehensive International Approach*. Lung Biology in Heath and Disease 66. Marcel Dekker Inc, New York (1993)
- (36) Hopewell, P. C.: Overview of clinical tuberculosis. En: Bloom, B.R. (Ed.) *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control*, pp. 25-46 (1994)
- (37) Styblo, K.: *Selected Papers: Epidemiology of Tuberculosis*. Royal Netherlands Tuberculosis Association 24: 55-62 (1991)
- (38) Smith, P.G., Moss, A.R.: Epidemiology of tuberculosis. En: Bloom, B. R. (Ed.): *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection, and Control*, pp. 47-49 ASM Press, Washington (1994)
- (39) Rieder, H. L.: Case Finding. En: Reichman, L. B., Hershfield, E. S. (Eds.): *Tuberculosis. A Comprehensive International Approach*. Lung Biology in Heath and Disease 66, pp 167-182 Marcel Dekker Inc, New York (1993)

- (40) Macintyre, C. R., Plant, A. J., Hulls, J., Streeton, J.A., Graham, N.M.H., Rouch, G.J.: High rate of transmission of tuberculosis in an office: Impact of delayed diagnosis. *Clin. Infect. Dis.* 21: 1170-1174 (1995)
- (41) Dutt, A. K., Mehta, J. B., Whitaker, B. J., Westmoreland, H.: Outbreak of tuberculosis in a church. *Chest* 107 : 447-452 (1995)
- (42) Kline, S. E. , Hedemark, L. L., Davies, S. F.: Outbreak of tuberculosis among regular patrons of a neighborhood bar. *N. Engl. J. Med.* 333: 222-227 (1995)
- (43) Brenner, E, Pozsik, C.: Case Holding. En: Reichman, L.B., Hershfield, E.S. (Eds.): *Tuberculosis. A Comprehensive International Approach*. Lung Biology in Health and Disease 66. pp 183-206. Marcel Dekker Inc, New York (1993)
- (44) Manalo, F., Tan, F., Sbarbaro, J. A., Iseman, M. D.: Community-based short-course treatment of pulmonary tuberculosis in a developing nation. *Am. Rev. Respir. Dis.* 142: 1301-1305 (1990)
- (45) Youmans, G. P., Williston, E. H., Feldman, W. H, Hinshaw, C. H. : Increase in resistance of tubercle bacilli to streptomycin. A preliminary report. *Proc. Mayo Clin.* 21: 16 (1946).
- (46) Kent, J. H.: The epidemiology of multi-drug resistant tuberculosis in the United States. *Medical Clinics of North America* 77: 1391-1409 (1991)
- (47) Gangadharm, P. R. J.: Drug resistance in tuberculosis. En: Reichman, L.B., Hershfield, E.S. (Eds.): *Tuberculosis. A Comprehensive International Approach*. Lung Biology in Health and Disease 66, pp 293-328. Marcel Dekker Inc, New York (1993)
- (48) Middlebrook, G, Cohn, M. L.: Some observations on the pathogenicity of isoniazid resistant variants of tubercle bacilli. *Science* 118: 297- 299 (1953)
- (49) Liebknecht, W,: comunicación personal al Dr. Meissner, citado por Meissner, G. en The bacteriology of tuberculosis. En: Barry, V.C.: *Chemotherapy of Tuberculosis*. Butterworths, London, p. 82 (1964)
- (50) WHO: World Health Organization Research Project Kenya, unpublished observations. (1967), citado en (47).
- (51) Comstock, G. W., Livesay, V. T., Woolpert, S. F.: The prognosis of a positive tuberculin reaction in childhood and adolescence. *Am. J. Epidemiol* 99: 131-138 (1974)
- (52) Comstock, G. W., Edwards P. Q.: The competing risks of tuberculosis and hepatitis for adult tuberculin reactors. *Am. Rev. Respir. Dis.* 87 (suppl): 1-88 (1975)

- (53) Dunlap, N. E., Briles, D. E.: Immunology of tuberculosis. *Medical Clinics of North America* 77: 1235-1251 (1993)
- (54) Sifford, M, Bates J. H.: Host determinants of susceptibility to *Mycobacterium tuberculosis*. *Semin Respir Infect* 6: 44-50 (1991)
- (55) Chan, J., Kaufman, S. H. E.: Immune mechanics of protection. En: Bloom , R. (Ed). *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*. AMS, Washington (1994)
- (56) Dutt, A. K., Stead, W. W.: Tuberculosis in the elderly. *Medical Clinics of North America* 77: 1353-1368 (1993)
- (57) Selwyn, P. A. Hartel, D., Lewis, V. A., Schoenbaum, E. E., Vermun, S. H., Klein, R. S., Walker, A. T., Friedland, G. H.: A Prospective Study of the Risk of Tuberculosis Among Intravenous Drug Users with Human Immunodeficiency Virus Infection. *N. Engl. J. Med.* 320: 545-550 (1989)
- (58) Miller, R. A, Lanza, L. A., Kline, J. N., Geist, L.J.: *Mycobacterium tuberculosis* in lung transplant recipients. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 152: 374-376 (1995)
- (59) Boucot, K. R., Dillon, E. S., Cooper, D. A. and Meir, P.: Tuberculosis among diabetics: The Philadelphia Survey. *Am. Rev. Tuberc.* 65 (suppl.): 1-50 (1952).
- (60) Warwick, M.T.: Pulmonary tuberculosis and diabetes mellitus. *Q. J. Med.* 26: 30-34 (1957)
- (61) Oscarrson, P.N., Silwer, H.: Incidence of pulmonary tuberculosis among diabetics. *Acta Med. Scand.* 161(suppl.): 23-48 (1958)
- (62) Opshal, R., Riddervold, H.O., Aas, T.W.: Pulmonary tuberculosis in mitral stenosis and diabetes mellitus. *Acta Med. Scand.* 40: 290-296 (1961)
- (63) Henri, J. , Bennett, O. H.: Tuberculosis and NIDDM: New dimensions to an old problem. *Abstracts from the 12th Congress of IDF.* Sept 23-28, Madrid, Spain. Elsevier Publishers, Amsterdam, p. S234. (1985)
- (64) Alland, D., Kalkut, G. E., Moss, A. R., McAdam, R. A., Hahn, J. A., Bosworth, W., Drucker, E., Bloom, B.R.: Transmission of tuberculosis in New York City: An analysis by DNA fingerprinting and conventional epidemiological methods. *N. Engl. J. Med.* 330: 1710-1716 (1994)
- (65) Goodman, R. M., Motulsky, A. G.: Genetic Diseases among Askenazi Jews, p 301. Raven Press, Inc. New York (1979)



- (66) Skamene, E.: Genetic control of resistance to mycobacterial infection. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 124: 49-66 (1986)
- (67) Brown, D. H., Miles, B. A., Zwillig, B. S.: Growth of *Mycobacterium tuberculosis* in BCG-Resistant and Susceptible Mice: Establishment of Latency and Reactivation. *Infection and Immunity* 63: 2243-2247 (1995)
- (68) Castillo-Chavez, C., Cooke, K., Huang, W., Levin, S. A.: Results on the Dynamics for Models for the Sexual Transmission of the Human Immunodeficiency Virus. *Appl. Math. Lett.* 2: 327-331 (1989a)
- (69) Castillo-Chavez, C., Cooke, K., Huang, W., Levin, S. A.: On the Role of Long Periods of Infectiousness in Models of the Transmission Dynamics of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). En : Castillo-Chavez, C., Levin, S. A., Shoemaker, C. A. (Eds.): *Mathematical Approaches to Problems in Resources Management and Epidemiology*. Lectures Notes in Biomathematics 81, Springer-Verlag (1989b).
- (70) Castillo-Chavez, C., Cooke, K., Huang, W., Levin, S. A.: On the Role of Long Periods of Infectiousness in Models of the Transmission Dynamics of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Part 1. *J. Math. Biol.* 27: 373-398 (1989c)
- (71) Raleigh, J. W. , Wichelhausen, R. H.: Exogenous reinfection with *Mycobacterium tuberculosis* confirmed by phage typing. *Am. Rev. Respir. Dis.* 108: 639-42 (1973)
- (72) Raleigh, J. W, Wichelhausen, R. H., Rado, T. A. , Bates, J. H.: Evidence for infection by two distinct strains of *Mycobacterium tuberculosis* in pulmonary tuberculosis: report of 9 cases. *Am. Rev. Respir. Dis.* 112: 497-503 (1975)
- (73) Bates, J. H., Stead, W. , Rado, T. A.: Phage type of tubercle bacilli isolated from patients with two or more sites of organ involvement. *Am. Rev. Respir. Dis.* 114: 353-8 (1976)
- (74) Nardell, E. , Mc Innis, B, Thomas, B., Weidhaas, S.: Exogenous reinfection with tuberculosis in a shelter for the homeless. *N. Engl. J. Med.* 315: 1570-5 (1986)
- (75) Small, P.M., Shafer, R. W., Hopewell, P.C., Singh, S.P., Murphy, M. J., Desmond, E, Sierra, M.F., Schoolnik, G.K.: Exogenous reinfection with multidrug-resistant *Mycobacterium tuberculosis* in patients with advanced HIV infection. *N. Engl. J. Med.* 328: 1137-44 (1993)
- (76) Sutherland, I.: Recent studies in the epidemiology of tuberculosis, based on the risk of being infected with tubercle bacilli. *Adv. Tuberc. Res.* 19: 1- 63 (1976).

- (77) Sutherland, I, Svandova, E, Radhakrishna, S.: The development of clinical tuberculosis following infection with tubercle bacilli. 1. A theoretical model for the development of clinical tuberculosis following infection, linking from data on the risk of tuberculosis infection and the incidence of clinical tuberculosis in the Netherlands. *Tubercle* 63: 255-68 (1982).
- (78) Snider, D. E., Raviglione, M., Kochi, A.: Global Burden of tuberculosis. En: Bloom, B.R. (Ed.): *Tuberculosis: Pathogenesis, Protection and Control*, pp 3-12, ASM Press, Washington (1994)

